

Clomiphene Citrate 부하검사와 난소 반응 예측 인자와의 연관성에 관한 연구

서울대학교 의과대학 산부인과학교실

문신용 · 채희동 · 김광례 · 서창석 · 김석현 · 최영민 · 신창재
김정구 · 이진용

Clomiphene Citrate Challenge Test and Its Clinical Correlation with Prognostic Factors of Ovarian Response

Shin Yong Moon, Hee Dong Chae, Kwang Rye Kim, Chang Suk Suh, Seok Hyun Kim,
Young Min Choi, Chang Jae Shin, Jung Gu Kim and Jin Yong Lee

*Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Seoul National University,
Seoul, Korea*

= Abstract =

Objective: To determine the cutoff value of clomiphene citrate challenge test(CCCT) that can predict the normal and abnormal(diminished) ovarian response group and to assess the usefulness of CCCT as a predictor of ovarian reserve.

Materials and Methods: From March 1994 to February 1996, CCCT was performed to 129 infertile patients and among them, 20 patients whose basal FSH on the third day of menstrual cycle was more than 20 mIU/ml were excluded. At the same time, the same CCCT was performed to the fifteen healthy volunteers with proven fertility to determine the cutoff value of CCCT.

Results; 1) A FSH value higher than 23.4 mIU/ml, measured on the 10th day of menstrual cycle, was defined as a abnormal ovarian response. The cutoff value of 23.4 mIU/ml is more than 2 standard deviations(SD) above the mean value of 15 healthy women after CCCT. 2) The abnormal CCCT group, the subpopulation with a FSH value of 23.4 mIU/ml or more, was 7.3%(8/109) and their mean age was higher than the normal CCCT group(36.5 ± 4.5 vs. 32.9 ± 4.8 , $p = 0.059$). And the percentage of the patients older than 35 years of the abnormal CCCT group was significantly higher than that of the normal CCCT group(62.5% vs. 38.6%, $p < 0.05$). 3) There was no correlation between the hormone values of the third day and the 10th day of menstrual cycle before and after CCCT except between FSH of the third day and the 10th day.

Conclusion: The CCCT is a good method to predict the individual ovarian response to COH for ART, especially in the patients who has no other abnormal findings that predict poor prognosis. And it is necessary to determine the cutoff value of CCCT by the large numbers of randomized study, and combining the previously proven prognostic factors, it can be applicated in many individual centers for evaluate the ovarian response before ART program.

Key word: Clomiphene citrate challenge test(CCCT), Ovarian response, Cutoff value, Assisted reproductive technology(ART).

* 이 연구는 1993년도 서울대학교병원 지정진료 연구비(02-93-095)의 보조로 이루어진 것임

서론

보조생식술(assisted reproductive technology, ART) 시행시 임신의 성공 여부는 다양한 요소에 의하여 결정되는 바, 이 중 가장 중요한 요소는 과배란유도(controlled ovarian hyperstimulation, COH)시 상대적으로 많은 수의 난포 동원 및 성장 발달이 이루어지는 것이며(Tambo et al., 1992), 이는 결과적으로 자궁강 내로 이식되는 질이 좋은 배아 수와 직결되어 임신율에 영향을 미치게 된다(Wood et al., 1985). 이러한 이식 가능한 배아의 수는 과배란유도 후 얻어진 난자의 수와 질, 그리고 한편으로는 정자의 질에 의하여 결정된다. 따라서 불임증의 진단과 치료에 있어서 환자의 가임 능력을 사전에 정확하게 평가하는 것은 임상적으로 매우 중요하다.

배란유도에 사용되는 clomiphene citrate(CC), human menopausal gonadotropin(hMG), follicle stimulating hormone(FSH) 등에 의하여 과배란유도가 가능하게 되었으며, 최근에는 gonadotropin-releasing hormone agonist(GnRH α) 병합 과배란유도법을 사용하게 됨으로써 과배란유도 후 채취되는 난자의 수와 이식되는 배아의 수를 증가시키고, 조기 황체화호르몬 분비폭발(premature LH surge)를 방지할 수 있어 과배란유도를 증도에 취소하는 예가 감소하게 되었고 결과적으로 보조생식술의 시술 성적을 향상시킬 수 있게 되었다(Loumaye et al., 1988; Palermo et al., 1988; Serafini et al., 1988; Cummins et al., 1989; Caspi et al., 1989).

그러나 과배란유도 방법의 발전에도 불구하고 일부 불임 환자에서는 부적절한 난포의 성장과 발달을 보이게 되어 난자의 채취율이 떨어지고 상대적으로 매우 낮은 임신율을 보이기도 한다.

따라서 경제적인 부담과 많은 시간의 소모를 필요로 하는 보조생식술을 위한 과배란유도를 시행하기에 앞서 불량한 예후를 보일 것으로 사료되는 불임 환자군을 예측 진단하는 것은 임상적으로 매우 중요한 일이다.

과배란유도시 난소 반응이 불량할 것으로 예측할 수 있는 임상적 지표로서 최근까지 환자의 연령, 월경 주기 제 3일에 측정된 기저 혈중 FSH 농도 등이 사용되어 왔다. 즉 환자의 연령이 35세 이상이거나(Wood et al., 1985; Romeu et al.,

1987; Jacobs et al., 1990; Piette et al., 1990), 기저 혈중 FSH 농도가 상승되어 있는 경우(Muasher et al., 1988; Scott et al., 1989b) 등에서는 과배란 유도시 불량한 난소 반응을 보일 것으로 예측할 수 있다. 특히 심한 골반내 유착이 존재하는 경우(Molloy et al., 1987), 자궁내막증(endometriosis)에 의한 난소 자궁내막종(ovarian endometrioma)이 존재하는 경우 (Yovich et al., 1985; Dlugi et al., 1989), 한쪽 난소만이 존재하는 경우(Scott et al., 1989b) 등에서는 과배란유도시 좋지않은 예후를 나타내는 것으로 보고되고 있다.

그러나 이와 같은 임상 및 검사 소견이 발견되지 않았음에도 불구하고 불량한 난소 반응을 보이는 예는 과배란유도 실시 전에 미리 예측하기가 매우 어렵다(Cameron et al., 1988).

따라서 이러한 임상적 예측 지표가 정상인 환자에서 불량한 난소 반응을 보일 수 있는 환자를 찾아내려는 노력이 있어 왔다. Navot 등(1987)은 월경 주기 제 5일부터 제 9일까지 clomiphene citrate(CC) 100mg을 환자에게 투여하고 CC 투여 전과 투여 후의 혈중 FSH 농도를 측정하여 분석한 결과 CC 투여 전의 FSH 농도가 정상 범위 내 이더라도 CC 투여 후의 FSH 농도가 과도히 상승한 경우 과배란유도 시에 상대적으로 난소 반응이 저하됨을 보고하였다. 이러한 결과는 과배란유도시 난포의 성장과 발달에 더 많은 배란유도제에 의한 자극이 필요하게 되며, 더불어 성장하는 난포의 inhibin, growth factors 등의 생성 분비 등과 같은 내분비학적 기능이 감소하여 결과적으로 뇌하수체에서 FSH 생성 분비를 억제하지 못하여 발생할 수 있는 것으로 인지되고 있다(Scott et al., 1993). 따라서 CC 투여 후의 혈중 FSH 농도의 상승은 난소 기능의 감소를 의미하며, 궁극적으로 과배란유도 결과 및 보조생식술 결과인 임신율에도 좋지않은 영향을 미칠 수 있는 것으로 사료된다.

이후 일부 연구자들이 과배란유도를 실시함에 앞서 시행한 CC 부하검사(clomiphene citrate challenge test, CCCT)가 불임 여성에서의 난소 기능을 평가할 수 있을 것으로 보고한 바 있지만(Loumaye et al, 1990; Nader & Berkowitz, 1991; Tambo et al., 1992) 아직 CC 부하검사의 방법, 결과의 해석, 과배란유도 결과의 예측도 등에 관하여 명확히 정립되어 있지 않으며, 검사 자체에 관해서도 논란이 많은 형편이다.

이에 본 저자들은 보조생식술을 위한 과배란 유도시 난소 반응의 평가 예측 지표로서의 CC 부하검사의 정상군과 비정상군을 나누는 기준치를 설정하고, 나아가 CC 부하검사의 난소 반응의 예측 인자로서의 임상적 효용성을 분석 규명하고자 기존의 예후 예측 인자인 환자의 연령과 CC 부하검사 결과를 비교 분석하고 혈중 LH, FSH, E₂ 농도 등과 CC 부하검사 결과의 상관관계를 알아보고자 본 연구를 시작하였다.

연구 대상 및 방법

연구 대상

본 연구에서는 1994년 3월부터 1996년 2월까지 불임을 주소로 서울대학교병원 산부인과 불임클리닉을 방문하여 시행한 불임검사 결과 치유될 수 없는 난관 질환, 자궁내막증, 만성 무배란증, 원인불명 불임증, 남성 인자 불임증 등으로 판명된 불임환자 중 129명을 대상으로 구체적인 불임 치료를 시작하기에 앞서 CC 부하검사를 시행하고 그 결과를 대상 환자들의 연령, 혈중 LH, FSH, 그리고, E₂ 농도 등과 비교 분석하였다. 이때, 월경주기 제 3일의 기저 혈중 FSH 농도가 20 mIU/ml 이상인 20명의 환자들은 CC 부하검사의 결과에 상관없이 이미 난소의 기능이 감소하였을 것으로 예측할 수 있으므로, 본 연구의 대상군에서 제외하고 총 109명의 환자를 연구 대상으로 하였다. 또한 혈중 호르몬 수치에 영향을 줄 수 있는 난소절제술을 포함한 난소 수술의 기향력을 가진 환자나 AFS(American Fertility Society)의 분류(1985)상 2기 이상의 자궁내막증을 가진 환자는 본 연구의 대상에서 제외하였다.

연구 방법

1. CC 부하검사(Clomiphene Citrate Challenge Test ; CCCT)

Navot 등(1987)이 제시한 바와 같이 환자의 자연배란 월경주기 제 3일에 기저 혈중 FSH, LH, E₂ 농도의 측정을 위하여 혈액 채취를 시행하고, 월경주기 제 5일부터 제 9일까지 5일간 매일 CC 100mg을 경구 복용하게 한 후 월경 주기 제 10일에 혈중 FSH, LH, E₂ 농도의 측정을 위하여 재차 혈액을 채취하였다. 채취된 모든 혈액은 이후의 일괄적인 호르몬 측정을 위하여 혈청을 원

심 분리한 후 호르몬 측정 시까지 -20° C로 보관하였다.

혈중 FSH와 LH 농도의 측정은 단일분지계 항체(monoclonal antibody)를 이용한 immunoradiometric assay(IRMA; Medgenix, Fleurus, Belgium)로 측정하였다. FSH 검사의 민감도는 0.1 mIU/ml, intraassay coefficient of variance(CV)는 1.6-2.7%, interassay CV는 3.6-5.3% 이며, LH 검사의 민감도는 0.2 mIU/ml, intraassay CV는 3.5-6.5%, interassay CV는 4.5-8.8% 이었다. 혈중 E₂ 농도의 측정은 radioimmunoassay(RIA; Spetria, Orion, Finland)로 하였고, E₂ 검사의 민감도는 20 pg/ml, intraassay CV는 2.9-9.7%, interassay CV는 2.3-10.2%, estrone(E₁)과의 교차반응도는 1.3%, estriol(E₃)과의 교차반응도는 0.4% 이었다.

2. CC 부하검사의 기준치의 설정

CC 부하검사의 정상군과 비정상군을 나눌 수 있는 기준치의 설정을 위하여 검사 결과에 영향을 미칠만한 내외과적 질환의 병력이 없고 가임력이 확인된 15명의 여성들을 대상으로 CC 부하검사를 시행하고 이들의 월경 주기 제 10일의 FSH 농도의 평균치를 구하고 평균치+(2 X 표준편차)(mean + 2SD)의 값을 선택하여 기준치로 정하여 대상 환자들을 정상군과 비정상군으로 분류하였다(Navot et al., 1987).

통계 분석

CC 부하검사의 정상군과 비정상군의 비교는 Chi-square test 또는 Student t-test를 이용하였고, 각 호르몬의 혈중 농도 사이의 상관관계의 분석은 regression analysis를 각각 이용하였으며 p < 0.05일 때 통계학적 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

연구 결과

대상 환자 총 109명의 불임의 원인은 난관인자 불임증이 42명, 자궁내막증이 5명, 원인불명 불임증이 20명, 만성 무배란에 의한 불임증이 25명, 자궁 기형 등의 자궁 인자 불임증이 11명, 그리고 남성 인자 불임증이 6명이었다. CC 부하검사의 정상군과 비정상군을 나눌 수 있는 기준치를 설정하기 위해 15명의 가임력이 확인된 건강한 여성들을 대상으로 CC 부하검사를 시행한 후 제 10일의 FSH 농도를 측정하고 이들만의

표 1. Cause of infertility of the patients according to the results of clomiphene citrate challenge test(CCCT)

	Normal CCCT (FSH at MCD 10 ≤ 23.4 mIU/ml)	Abnormal CCCT (FSH at MCD 10 > 23.4 mIU/ml)	Total
No. of patients	101	8	109
Cause of Infertility			
Tubal factor	39	3	42
Edometriosis	4	1	5
Unexplained	19	1	20
Ovulatory factor	22	3	25
Uterine factor	11	0	11
Male factor	6	0	6

FSH at MCD 10; serum FSH level on the 10th day of menstrual cycle after CCCT

FSH의 평균치를 계산하여 얻은 평균치는 13.2 mIU/ml이었으며 그 표준편차는 5.1 mIU/ml이었다. 따라서 이 평균치에 표준편차의 2배수를 더한 값(mean + 2SD)인 23.4 mIU/ml를 기준으로 정하였다. 이 수치를 기준으로 하였을 때, 비정상군은 8명, 정상군은 101명으로 대상 환자 총 109명 중 비정상군이 차지하는 비율은 7.3%이었으며 각 군의 불임증 진단의 분포는 양 군간에 차이가 없었다(표 1).

정상군의 경우 그 대상 환자의 연령 분포를 살펴보면 30세 이하인 경우가 38명(37.6%), 31세-34세 24명(23.8%), 35세-39세 27명(26.7%), 그리고 40세 이상인 경우가 12명(11.9%)으로 그 평균 연령은 32.9±4.8세로 나타났고, 비정상군의 경우에는 30세 이하인 경우가 1명(12.5%), 31세-34세 2명(25.0%), 35세-39세 3명(37.5%), 그리고 40세 이상인 경우가 2명(25.0%)으로 그 평균 연령은 36.5±4.5세로 비정상군의 평균 연령이 높은 경향을 보이는 하였으나 통계적으로 유의한 수준에는 이르지 못하였다(p = 0.059). 그러나, 그 연령 분포에 있어 35세 이상의 고령 환자가 차지하는 비율이 62.5%로 정상군의 38.6%보다 유의하게 높았다(p < 0.05). 양 군간의 평균 불임 기간은 각각 2.6±1.4년과 2.8±1.1년으로 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(표 2).

월경주기 제 3일에 측정된 기저 혈중 LH, FSH, 그리고 E₂의 농도와 CC 부하검사 후 월경주기 제 10일에 측정된 상기한 동일 호르몬들의

표 2. Comparison of the patients characteristics according to the results of clomiphene citrate challenge test(CCCT)

	Normal CCCT (N=101)	Abnormal CCCT (N=8)
Age of patients(yrs) *	32.9±4.8	36.5±4.5 [†]
Distribution of Age		
≤ 30	38(37.6%)	1(12.5%)
31-34	24(23.8%)	2(25.0%)
35-39	27(26.7%)	3(37.5%)
≥ 40	12(11.9%)	2(25.0%)
Duration of Infertility	2.6±1.4	2.8±1.1

* Values are mean±SD(standard deviation)

[†] p=0.059

표 3. Comparison of hormonal profiles according to the result of clomiphene citrate challenge test(CCCT)

	Normal CCCT (N=101)	Abnormal CCCT (N=8)
LH at MCD 3(mIU/ml)	9.2±7.5	5.6±3.5
LH at MCD 10(mIU/ml)	17.5±10.5	20.6±9.0
FSH at MCD 3(mIU/ml)	12.1±4.0	12.0±5.2
FSH at MCD 10(mIU/ml)	12.9±4.3	27.7±168.1*
E ₂ at MCD 3(pg/ml)	33.1±29.9	94.3±168.1
E ₂ at MCD 10(pg/ml)	306.7±236.2	445.6±212.6

Values are mean±SD(standard deviation) * p<0.01
LH at MCD 3(FSH at MCD 3, E₂ at MCD 3);
serum LH(FSH, E₂)level on the 3rd day of
menstrual cycle

LH at MCD 10(FSH at MCD 10, E₂ at MCD 10);
serum LH(FSH, E₂)level on the 10th day of
menstrual cycle after CCCT

혈중 농도는 표 3과 같았다. 월경주기 제 3일의 기저 혈중 LH의 농도는 정상군과 비정상군에서 각각 9.2±7.5 mIU/ml와 5.6±3.5 mIU/ml로 유의한 차이가 없었고 기저 혈중 FSH의 농도는 정상군에서 12.2±4.0 mIU/ml로 비정상군의 12.0±5.2 mIU/ml와 거의 유사한 결과를 보였다. 한편 기저 혈중 E₂의 농도는 정상군이 33.1±29.9 pg/ml, 비정상군이 94.3±168.1 pg/ml로 비정상군에서 약간 높은 경향을 보였으나 양 군간에 의미있는 차

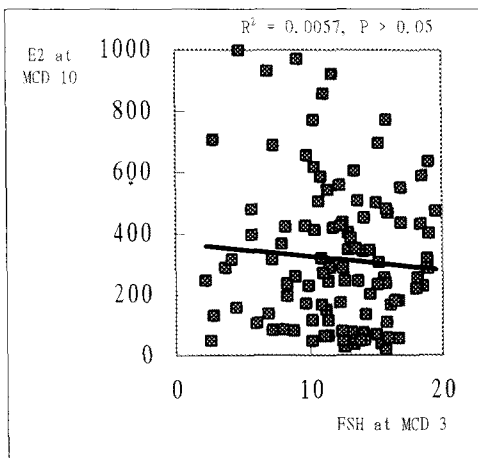
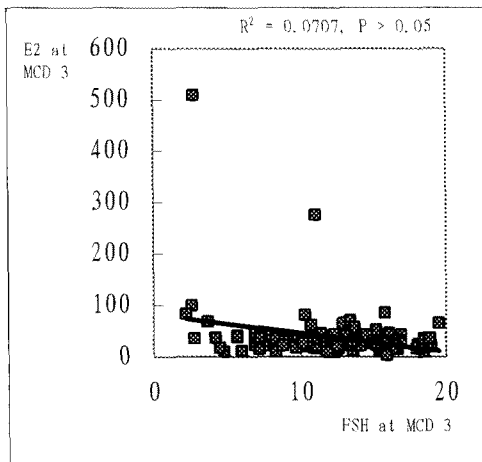
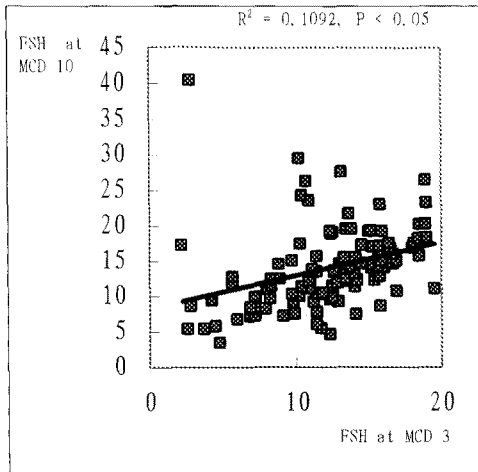


그림 1. Correlation between hormone levels before and after CCCT. FSH at MCD 3 (E_2 at MCD 3); serum FSH (E_2) level on the 3rd day of menstrual cycle FSH at MCD 10 (E_2 at MCD 10); serum FSH (E_2) level on the 10th day of menstrual cycle after CCCT.

이를 발견할 수 없었다. 월경주기 제 10일에 측정된 혈중 LH의 농도는 양 군간의 의미있는 차이가 없었으며(17.5 ± 10.5 mIU VS. 20.6 ± 9.0 mIU/ml), 혈중 E_2 의 농도 역시 정상군에서 306.7 ± 236.2 pg/ml, 비정상군에서 445.6 ± 212.6 pg/ml로 통계적으로 의미있는 차이는 없었다.

혈중 호르몬들의 농도에 따른 상관 관계를 그림 1에 나타내었다. 나타난 바와 같이 월경주기 제 3일의 기저 혈중 FSH의 농도와 제 10일의 혈중 FSH의 농도 사이에는 유의한 상관 관계를 보였으나, 월경주기 제 3일의 기저 혈중 FSH의 농도와 혈중 E_2 의 농도, 그리고 월경주기 제 10일의 E_2 의 농도 사이에는 유의한 상관 관계가 관찰되지 않았다.

고 찰

불임증의 치료에 있어 보조생식술의 도입과 이에 따른 전반적인 발전에도 불구하고 일부 불임환자에서는 적절한 과배란유도를 시행하여도 난포의 성장과 발달이 부적절하여 체외수정시술 시 채취되는 난자의 수가 적고 난자의 노화로 인하여 수정률이 떨어지며, 그 결과 양질의 배아를 얻을 수 없으므로 상대적으로 매우 낮은 임신율을 보이게 될 뿐만아니라 그 주기의 취소율(cancellation rate)이 높은 것으로 보고되고 있다(Lyles, et al., 1985). 따라서 과배란유도를 시행하기에 앞서 난소의 반응도를 예측하여 이러한 불량한 예후를 보일 것으로 사료되는 불임 환자군을 진단하는 것은 경제적인 부담과 시간의 소모를 방지할 수 있어 임상적으로 매우 중요한 일이라 아니할 수 없다. 이에 따라 여러 연구자들이 이러한 난소의 반응도를 예측할 수 있는 기준에 대하여 보고하였으나 아직도 확실한 기준은 확립되어 있지 않다.

여러 연구들에 의하여 제시된, 과배란유도시 난소 반응의 불량한 예후를 예측할 수 있는 임상적 지표 중 가장 먼저 생각할 수 있는 기준으로서 환자의 연령이 있다. 일반적으로 환자의 연령이 증가함에 따라 난소 기능이 감소하여 35세 이상의 고령 환자군에서는 부적절한 난소 반응이 예견됨이 제시된 바 있다(Wood et al., 1985; Romeu et al., 1987; Jacobs et al., 1990; Piette et al., 1990). 또한 월경주기 제 3일의 기저 혈중 FSH 농도를 측정함으로써 과배란유도에 대한 반응을

예측할 수 있다고 보고되었다(Muasher et al., 1988; Toner et al., 1991; Ebrahim et al., 1993). 이외에도 심한 골반내 유착이 존재하는 경우(Molloy et al., 1987), 자궁내막증 또는 난소 자궁내막증이 존재하는 경우(Yovich et al., 1985; Dlugi et al., 1989), 그리고 한쪽 난소만이 존재하는 경우(Scott et al., 1989a) 등을 임상적으로 과배란유도시 난소 반응 불량군의 기준으로 이용할 수 있다.

그러나 이와 같은 임상 및 검사 소견이 발견되지 않음에도 불구하고 불량한 난소 반응을 보이는 경우에는 과배란유도 실시 전에 미리 예측하기가 매우 어렵다(Cameron et al., 1988). 환자 연령의 증가는 난소 기능의 감소를 의미하지만 정확한 반비례 관계를 보이지는 않으므로(Toner et al., 1991) 연령만으로는 과배란유도시 난소의 반응을 정확하게 예측할 수는 없다. 또한 기저 혈중 FSH 농도 역시 각 월경주기마다 다르게 나타날 수 있고 정상 또는 비정상적 판단과 다르게 그 반대의 난소 반응을 보일 수도 있으며 기준 역시 정확하지 않다. 따라서 난소 반응 및 기능을 더 정확하게 예측할 수 있는 지표에 대한 연구가 진행되어 왔다.

Navot 등(1987)은 월경주기 제 5일부터 제 9일까지 CC 100mg을 환자에게 투여하고 CC 투여 전과 투여 후의 혈중 FSH 농도를 측정하여 분석한 결과 CC 투여 전의 FSH 농도가 정상 범위 이내이더라도 CC 투여 후의 FSH 농도가 과도히 상승한 경우 과배란유도시에 상대적으로 난소 반응이 저하됨을 처음으로 보고하면서 그 정확성이 94%에 이른다고 하였다. 이러한 결과는 난포의 성장과 발달에 더 많은 자극이 필요함을 의미하게 되어 결국 과배란유도시 더 많은 용량의 외인성 배란유도제가 필요함을 시사한다(Scott et al., 1993). 더불어 성장하는 난포의 inhibin, growth factors 등의 생성 분비 등과 같은 내분비학적 기능이 감소하여 결과적으로 뇌하수체에서의 FSH 생성 분비를 억제하는 음성피드백이 기전이 적절하게 유발되지 못하여 발생할 수 있는 것으로 인지되고 있다(Scott et al., 1993). 더우기 inhibin의 분비 능력 자체도 난자의 질 및 수정 능력과도 관계있는 것으로 생각되고 있다(Butero-Ruiz et al., 1984). 따라서 CC 투여 후의 혈중 FSH 농도의 상승은 난소 기능의 감소를 의미하며, 궁극적으로 과배란유도 결과 및 보조생식술

결과인 임신율에도 좋지않은 영향을 미칠 수 있다. 이후 많은 연구자들이 과배란유도시 난소 반응에 대한 예측 검사로서 CC 부하검사의 임상적 유용성에 대하여 보고한 바 있고(Loumaye et al., 1990; Nader & Berkowitz, 1991), Tanbo 등(1992)은 단순히 월경주기 제 3일의 기저 혈중 FSH를 측정하는 것보다 CC 부하검사가 난소 기능을 예측하는데 더욱 유용하며 난소의 반응 저하를 예측하는 정확도를 85%로 보고하였다. 또한 Scott 등(1993)은 CC 부하검사 후의 E₂ 농도의 변화에 관한 연구를 시행하였으나 E₂의 농도는 난소 반응을 정확히 예측하지는 못한다고 하였다. 본 연구에서도 CC 부하검사 후의 E₂ 농도의 변화는 양군간에 의미있는 차이가 없는 것으로 보고되었다.

이처럼 많은 연구와 임상적 적용에도 불구하고 아직 CC 부하검사의 검사 방법, 검사 결과의 해석, 과배란유도 결과의 예측도 등에 관하여 정립이 확실히 되어 있지는 않은 상태이며, 검사 자체에 관하여도 논란이 많은 형편이다. 또한 이제까지의 연구가 대개 보조생식술을 시행하지 않은 불임 환자에서 적용됨으로써 실제 보조생식술을 시행할 경우 채취된 난자의 갯수와와의 연관성은 아직 확실하지 않으며, 결과 판정 역시 예/아니오 2 가지만 존재하게 되므로 보조생식술의 결과와의 연관성을 숫자로 계량화하는 데는 미흡한 점이 있을 수 있다. 따라서 보조생식술을 위한 과배란유도시 CC 부하검사의 난소 반응에 대한 예후 예측 인자로서의 임상적 의의에 관한 더욱 체계적인 연구가 필요한 실정이다.

CC 부하검사의 결과에 따라 정상군과 비정상군을 나누는 기준은 각 연구자들의 설정과 그 실험실의 상황에 따라 다양할 수 있어 월경주기 제 10일의 FSH 농도를 Navot 등(1987)은 25 mIU/ml, Tanbo 등(1992)도 12 mIU/ml, Scott 등(1993)은 10 mIU/ml로 각각 정한 바 있고 Loumaye 등(1990)은 CC 부하검사 전후, 즉 월경주기 제 3일과 제 10일의 FSH의 농도의 합이 26.03 mIU/ml로 기준치를 설정하였을 때 난소 반응을 가장 예민하게 반영할 수 있다고 하였으며 국내에서도 김 등(1995)이 월경주기 제 3일과 제 10일의 FSH 농도를 합한 수치를 기준으로 18.5 mIU/ml 이상인 군에서 난소 반응이 저하되어 있음을 보고한 바 있다. 과거 Navot 등(1987)의 연구에서는 이 기준치를 설정하기 위해 가입 능력이 확인된 8명의 여성에게 CC 부하검사를 시행하여 검사 후 월경주

기 제 10일의 FSH의 평균치와 그 표준편차를 구하여 평균치 + (2 X 표준편차)의 값을 정상군과 비정상군을 나누는 값으로 채택하였다. 본 연구에서도 이 기준치를 설정하기 위해 가임력이 확인되고 검사 결과에 영향을 미칠 만한 내외과적 질환의 병력이 없는 여성 15명을 대상으로 이들에게 CC 부하검사를 시행한 후 월경주기 제 10일의 FSH 농도의 평균치와 표준편차를 구하여 평균치에 표준편차의 2배수를 더한 값을 정상군과 비정상군을 나누는 기준치로 채택하였다. 이렇게 하여 얻어진 값 23.4 mIU/ml는 Navot 등의 25 mIU/ml보다는 낮은 수치이나 다른 연구자들(Tambo et al., 1992; Scott et al., 1993)의 값보다는 높은 수치로 나타났다. 따라서 기준치의 설정을 위한 통일된 방법이 정립되어 이용되고 이에 따라 근거있는 기준치를 정하기 위해서는 더욱 체계적인 연구가 필요할 것으로 생각된다. 뿐만 아니라 호르몬의 측정 방법에도 각 연구 기관마다 차이가 있을 수 있으므로 각 실험실마다 고유 기준치를 설정하여 이용하는 것이 필요하리라 사료된다. 기준치 설정을 위한 대상 여성들의 선택은 임신의 경험이 있는 가임기 여성을 무작위로 선택하여 CC 부하검사를 시행하는 것이 올바르리라 생각되나 이 또한 과거의 가임능력이 바로 현재의 정상 난소 기능을 의미하는 것은 아니라고 할 수 있기 때문에 논란이 있을 수 있겠고 따라서 본 연구나 Navot 등(1987)의 연구에서보다 더 많은 수의 여성을 기준치를 설정하기 위한 대상으로 선정하여 CC 부하검사를 실시하고 그 결과에 따른 기준치를 설정하는 것이 필요하다 하겠다. 또한 몇몇 연구에서 설정한 바와 같이 기준치의 선택을 단지 임신 유무 등 보조생식술의 결과만을 가지고 결정하는 것 역시 다소 무리가 있을 것으로 사료되며 따라서 앞서 제시한 바와 같은 기준치의 정립 노력을 함께 고려한다면 난소 반응을 예측하는 기존의 인자들 및 과배란유도 후의 여러 임상적인 지표들 모두와의 상호 연관성에 대한 더 많은 연구를 통해 가장 이상적으로 난소 반응을 예측할 수 있는 기준치가 설정되리라 생각된다.

본 연구 결과를 보면 총 129명의 환자들 중 CC 부하검사를 시행하기 전인 월경주기 제 3일의 기저 혈중 FSH 농도가 20 mIU/ml 이상인 경우는 총 20명이었다. 기저 혈중 FSH 농도의 정상과 비정상을 나누는 기준치에도 연구자

(Hershlag et al., 1991; Licciardi et al., 1991)마다 논란이 있으나, 과거 본 교실에서 911명의 환자를 대상으로 연령과 체외수정시술의 결과를 연구한 결과 기저 혈중 FSH의 농도 20 mIU/ml를 기준으로 정하였을 때 과배란유도에 대한 난소 반응을 가장 잘 반영하였다는 보고(문 등, 1995)에 따라 CC 부하검사 전의 기저 혈중 FSH의 농도가 20 mIU/ml 이상인 환자들은 이미 난소 기능에 문제가 있을 수 있다고 생각하고 이들을 제외한 나머지 정상 기저 혈중 FSH 농도를 보이는 환자 109명만을 선택하여 본 연구 대상군에 포함시켰다. 이들에게 CC 부하검사를 시행하여 그 결과에 따라 비정상군으로 분류된 군은 8명으로 전체 대상 환자들 중 7.3%를 차지하였고 비정상군에서 해당 환자들의 연령이 36.5 ± 4.5 세로 정상군의 32.9 ± 4.8 세보다 높은 경향을 보였으나 통계적으로 의미있는 수준에는 이르지 못하였다 ($p = 0.059$). 그러나 35세 이상의 고령 환자의 비율은 비정상군에서 62.5%로 정상군의 38.6%보다 유의하게 증가되어 있어 ($p < 0.05$), 연령의 증가로 인한 난소 반응의 감소가 CC 부하검사의 결과와 밀접한 연관성을 가지고 있음을 알 수 있다. 그러나 양 군간의 평균 연령의 차이가 유의한 수준에 다다르지 못한 것은 아마도 대상 환자들의 수가 적었기 때문으로 추후 더 많은 수의 환자들을 대상으로 한 연구가 필요하리라 생각된다. 한편, 대상 환자들의 월경주기 제 3일의 기저 혈중 FSH의 농도와 제 10일의 혈중 FSH의 농도 사이에는 유의한 상관 관계가 있는 것으로 나타나 기저 혈중 FSH의 농도가 정상 범위 내에 있더라도 CC 부하검사 후 기준치 이상으로 상승된 FSH의 농도를 보여 비정상군으로 분류되는 환자군이 있을 뿐만 아니라 정상 범위 내에서도 기저 혈중 FSH의 농도가 증가될수록 CC 부하검사 후의 FSH 농도도 더 상승되어 나타날 수 있음을 보여주고 있다.

결론적으로 본 연구 결과를 통해 과배란유도시 난소 반응의 예측 지표로서 CC 부하검사의 임상적 의의가 확립되고 그 기준치에 대한 지표를 제시하게 되어 기존의 과배란유도시 난소 반응의 예측을 예측하는 인자들과 상호 보완적으로, 나아가 기존의 예측 인자들이 비정상적인 소견을 보이지 아니한 경우에도 보조생식술을 위한 과배란유도에 있어서 난소의 반응을 예측 가능하게 하여 과배란유도시 불량한 난소 반응의

예후를 보일 것으로 사료되는 불임 환자의 조기 진단에 기여할 수 있으리라 생각한다. 물론 더 많은 연구를 통해 기준치의 설정 및 이의 적용 등을 해결해야 하겠으나 이것이 확립된다면 이에 따라 이러한 환자군에서 경제적인 부담과 시간의 소모를 필요로 하는 부적절한 과배란유도 방법을 피하고 개개의 환자에게 가장 득이 될 수 있는 적합한 과배란유도 방법을 선택할 수 있으며, 특히 과배란유도 결과가 극히 불량할 것으로 사료되는 환자군에서 조기에 난자 공여(oocyte donation) 프로그램 등과 같은 불임 치료 방법을 유도하여 임신을 시도하는 등 적극적인 불임증 진단 및 치료에 있어서 많은 도움을 줄 수 있을 것으로 사료된다.

결 론

1994년 3월부터 1996년 2월까지 불임을 주소로 서울대학교병원 산부인과 불임클리닉을 방문하여 시행한 불임검사 결과 치유될 수 없는 난관 질환, 자궁내막증, 만성 무배란증, 원인불명 불임증, 그리고 남성인자 불임증 등으로 판명된 불임 환자 중 129명을 대상으로 구체적인 불임 치료를 시작하기에 앞서 CC 부하검사를 시행하고 그 결과를 대상 환자들의 연령, 월경주기 제 3일 및 제 10일에 측정된 혈중 호르몬들의 농도와 비교 분석하고 또한 CC 부하검사의 정상군과 비정상군을 나누는 기준치의 설정을 위해 가임력이 확인된 여성 15명에게도 CC 부하검사를 시행하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 가임력이 확인된 건강한 여성 15명을 대상으로 CC 부하검사를 시행하고 측정된 월경주기 제 10일의 혈중 FSH 농도의 평균값은 13.2 mIU/ml이었고 표준편차는 5.1 mIU/ml이었으며, 이 평균값에 표준편차의 2배수를 더하여(mean + 2SD) 설정한 정상군과 비정상군의 기준치는 23.4 mIU/ml이었다.

2. 총 환자 129명 중 월경주기 제 3일에 측정된 혈중 FSH의 농도가 20 mIU/ml 미만인 환자는 109명으로 이들에게 CC 부하검사를 시행한 후 상기한 기준치로 정상군과 비정상군을 분류하였을 때 정상군은 101명, 비정상군은 8명으로 비정상군이 차지하는 비율은 7.3%이었다.

3. CC 부하검사상 비정상군의 평균 연령은 36.5±4.5세로 정상군의 32.9±4.8세보다 통계적인

의미는 없었으나 높은 경향을 나타내었으며, 연령 분포에 있어서는 35세 이상의 고령 환자가 차지하는 비율이 62.5%로 정상군의 38.6%보다 유의하게 높았다.

4. CC 부하검사 시행 전후 월경주기 제 3일의 기저 혈중 FSH의 농도와 월경주기 제 10일의 혈중 FSH의 농도 사이에는 유의한 상관 관계가 발견되었으나, 월경주기 제 3일의 기저 혈중 FSH의 농도와 혈중 E₂의 농도, 그리고 월경주기 제 10일의 E₂의 농도 사이에는 유의한 상관 관계가 발견되지 않았다.

본 연구 결과를 통해 CC 부하검사의 임상적 의의와 그 기준치에 대한 지표를 제시하게 되어 그 기준치를 적용함으로써 기존의 과배란유도시 난소 반응의 예후를 예측하는 인자들과 상호보완적으로, 뿐만아니라 기존의 예측 인자들이 비정상적인 소견을 보이지 아니한 경우에도 보조 생식술을 위한 과배란유도에 있어서 난소의 반응을 예측 가능하게 하여 과배란유도시 불량한 난소 반응의 예후를 보일 것으로 사료되는 불임 환자를 조기에 진단하여 경제적, 시간적인 낭비를 줄이고 개개의 환자에게 가장 적합한 과배란유도 방법의 선택에 기여할 수 있을 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- 김정훈, 조운경, 목정은: 과배란유도에 대한 난소 반응의 예측인자로서 Clomiphene Citrate 부하검사의 임상적 유용성에 관한 연구. 대한산부회지 1995, 38, 2322-2332.
- 문신용, 서창석, 이진식, 김석현, 최영민, 신창재, 김정구, 이진용, 장윤석: 연령이 체외수정시술 결과에 미치는 영향에 관한 연구. 대한불임회지 1995, 22, 81-90.
- Butero-Ruiz W, Laufer N, DeCherney A, et al: The relationship between follicular fluid steroid concentration and successful fertilization. *Fertil Steril* 1984, 41, 820-826.
- Cameron IT, O'Shea FC, Rolland JM, et al: Occult ovarian failure: a syndrome of infertility, regular menses, and elevated follicle stimulating hormone concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1988, 67, 1190-1194.
- Caspi E, Ron-El R, Golan A, et al: Results of in vi-

- tro fertilization and embryo transfer by combined long-acting gonadotropin-releasing hormone analog D-Trp-6-luteinizing hormone-releasing hormone and gonadotropins. *Fertil Steril* 1989, 51, 95-99.
- Cummins JM, Yovich JM, Edirisinghe WR, et al: Pituitary down-regulation using leuprolide for the intensive ovulation management of poor prognosis patients having in vitro fertilization (IVF)-related treatments. *J In Vitro Fertil Embryo Transfer* 1989, 6, 345-352.
- Dlugi AM, Loy RA, Dieterle S, et al: The effects of endometriomas on in vitro fertilization outcome. *J In Vitro Fert Embryo Transf* 1989, 6, 338-341.
- Ebrahim A, Rienhardt G, Morris S, et al: Follicle stimulating hormone levels in cycle day 3 predict ovarian stimulation response. *J Ass Reprod Genetics* 1993, 10, 130-136.
- Hershlag A, Lesser M, Montefusco D: Interinstitutional variability of follicle stimulating hormone and estradiol levels. Abstract of the 47th annual meeting of the American Fertility Society for Gynecologic Investigation, San Antonio, 1991, S52.
- Jacobs SL, Metzger DA, Dodson WC, et al: Effect of age on response to human menopausal gonadotropin stimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1990, 71, 1525-1530.
- Licciardi F, Liu HC, Cholst BI: Day 3 estradiol levels improve significance of day 3 FSH levels in predicting follicular number, fertilization rate, number of embryos transferred and pregnancy outcome. Abstract of 7th annual meeting of the ESHERE, Paris, 1991, 356.
- Loumaye E, Billion JM, Mine JM, et al: Prediction of individual response to controlled ovarian hyperstimulation by means of a clomiphene citrate challenge test. *Fertil Steril* 1990, 53, 295-301.
- Loumaye E, de Cooman S, Psalti I, et al: Short term utilization of a gonadotropin-releasing hormone agonist(buserelin) for induction of ovulation in an in vitro fertilization program. *Ann NY Acad Sci* 1988, 541, 96-102.
- Lyles R, Gibbons WE, Dodson MG, et al: Characterization and response of women undergoing repeat cycles of ovulation induction in an in vitro fertilization and embryo transfer program. *Fertil Steril* 1985, 44, 832-834.
- Molloy D, Martin M, Speirs A, et al: Performance of patients with a "frozen pelvis" in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril* 1987, 47, 450-455.
- Muasher SJ, Oehninger S, Simonetti S, et al: The value of basal and/or stimulated serum gonadotropin levels in prediction of stimulation response and in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 1988, 50, 298-307.
- Nader S, Berkowits AS: Use of the hormone response to clomiphene citrate as an endocrinological indicator of ovarian aging. *Hum Reprod* 1991, 6, 931-933.
- Navot D, Rosenwaks Z, Margalioth EJ: Prognostic assessment of female fecundity. *Lancet* 1987, ii, 645-647.
- Palermo R, Amodeo G, Navot D, et al: Concomitant gonadotropin-releasing hormone agonist and menotropin treatment for the synchronized induction of multiple follicles. *Fertil Steril* 1988, 49, 290-295.
- Piette C, de Mouzon J, Bacgelot A, et al: In-vitro fertilization: influence of women's age on pregnancy rates. *Hum Reprod* 1990, 5, 56-59.
- Romeu A, Muasher SJ, Acosta AA, et al: Results of in vitro fertilization attempts in women 40 years of age and older: the Norfolk experience. *Fertil Steril* 1987, 47, 130-136.
- Scott RT Jr, Dellinger C, Illions EH, et al: Evaluation of the significance of the estradiol response during the clomiphene citrate challenge test. *Fertil Steril* 1993, 60, 242-246.
- Scott RT Jr, Rosenwaks Z: Ovulation induction for assisted reproduction. *J Reprod Med* 1989a, 34(suppl 1), 108-114.
- Scott RT Jr, Toner JP, Muasher SJ, et al: Follicle stimulating hormone levels on cycle day 3 are predictive of in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 1989b, 51, 651-654.
- Serafini P, Stone B, Kerin J, et al: An alternate approach to controlled ovarian hyperstimulation in

- poor responders: pretreatment with a gonadotropin-releasing hormone analog. *Fertil Steril* 1988, 49, 90-95.
- Tanbo T, Dale PO, Lunde O, et al: Prediction of response to controlled ovarian hyperstimulation: a comparison of basal and clomiphene citrate-stimulated follicle-stimulating hormone levels. *Fertil Steril* 1992, 57, 819-824.
- The American Fertility Society: Revised American Fertility Society classification of endometriosis. *Fertil Steril* 1985, 43, 351-352.
- Toner JP, Philput CB, Jones GS, et al: Basal follicle-stimulating hormone level is a better predictor of in vitro fertilization performance than age. *Fertil Steril* 1991, 55, 784-791.
- Wood C, McMaster R, Rennie G, et al: Factors influencing pregnancy rates following in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril* 1985, 43, 245-250.
- Yovich JL, Yovich JM, Tuvik AI, et al: In vitro fertilization for endometriosis. *Lancet* 1985, ii, 552.
-